

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'ICTUS ISQUÈMIC: DE LA RECERCA BÀSICA A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Mònica Enrich Codina-Grau de Biologia

1) Introducció

Obstrucció dels vasos sanguinis cerebrals, normalment causat per plaques arterioscleròtiques; aquestes poden formar un coàgul que bloquegi el flux sanguini produint la pèrdua sobtada de funcions cerebrals en una àrea concreta.

2) Tipus d'accidents cerebrovasculars

- Infart cerebral
- Hemorràgia cerebral
- Infart lacunar

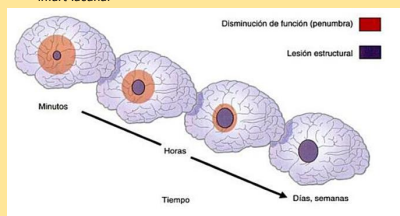


Fig 1 – Evolució de la zona de penombra després de la isquèmia cerebral.

3) Farmacologia i tractaments

- **Tissue Plasminogen Activator (tPA):** El tPA és una serin proteasa que converteix el plasminogen en plasmina proteínasa. És l'únic fàrmac eficient i aprovat pel seu ús, té una finestra terapèutica d'entre 3 i 4,5 hores des de l'inici dels símptomes. La seva funció és eliminar els dipòsits de fibrina intravascular. Pot prevenir la discapacitat després de l'ictus si s'administra dins el temps adequat.

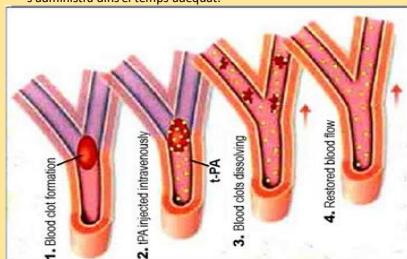
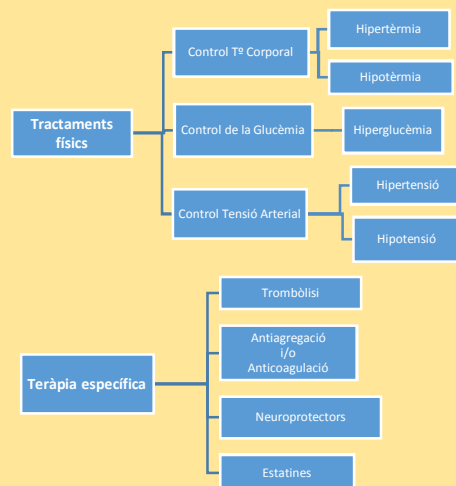


Fig 2 – Veiem com el tPA dissol un coàgul de sang que obstrueix un vas.



4) Fàrmacs neuroprotectors assajats

MECANISME	FÀRMAC	EFFECTIVITAT
Antagonistes dels receptors NMDA	Selfotel, Dextremetorfano, Eliprodil, Gavestinel	Tractaments interromputs pels seus efectes adversos i la poca eficàcia
Antagonistes dels canals de Ca ²⁺	Nimodipino, Flunaricina	No han demostrat eficàcia com a neuroprotectors
Inhibidors del glutamat	Fosfenitoïna, Lubeluzole, Lifarizina	Fosfenitoïna: No té benefici. Lubeluzole: Resultats en Fases 2 i 3 contradictoris. Lifarizina: Interrompuda per hipotensió arterial.
Antiinflamatoris	Enlimomab	Aturat per grans complicacions en Fase 3.
Antioxidants	Tirilazad, Ebselen, NXY-059	Tirilazad: Interromput a dosi alta per seguretat. Ebselen: Demostra millora en pacients. NXY-059: Descartat per resultats contradictoris en diferents estudis
Hiperpolaritzants	Clometiazol, Maxipost	No han demostrat eficàcia com a neuroprotectors
Antagonistes opioïdes	Nalmefene	En Fase 2 demostra eficàcia, però insuficient com a tractament en pacients <70. Útil contra alcoholisme
Protectors de membranes cel·lulars	Piracetam, Citicolina	Piracetam: Funciona en un 2n estudi que és interromput. Citicolina: Té efectes neuroreparadors i evidencia recuperació completa entre el 33% pacients als 3 mesos

Fig 3 – Taula adaptada al treball, es tracta de veure l'eficàcia o no dels fàrmacs esmentats.

5) Fàrmacs vasculoprotectors

Han evidenciat un benefici en pacients amb malaltia neurovascular crònica. Els efectes vasculoprotectors segurament són independents de les accions hipolipèmiques, antihipertensives, antiagregants o hipoglucèmiques. Són causa d'optimisme en l'enfoc protector agut del malalt neurovascular.

- Estatines
- Minociclina
- Inhibidors de l'angiotensina II
- Tiazolidinediones
- Eritropoietina
- Clopidogrel

6) Fàrmacs neuroprotectors en estudi

El **Mg** aconseguix un bloqueig simultani del receptor NMDA.

- **DP-b99:** Agent quelant de metalls. L'objectiu és la modificació de la puntuació de la NIHSS des de la inclusió fins a 3 mesos.
- **Zonampanel:** Antagonista dels receptors AMPA del glutamat. L'objectiu és el canvi de volum de la lesió al mes del tractament.
- **Repinaton:** Agonista del receptor 5-HT_{1A}. L'Objectiu és el canvi de volum de la lesió al mes del tractament.
- **Albumina:** La funció principal és la reparació de membranes cel·lulars durant la isquèmia.
- **Citicolina:** Provat en l'Estudi ICTUS, el qual vol demostrar la recuperació global del pacient, determinada per una valoració de la NIHSS, de l'Índex de Barthel i l'escala de Rankin modificada.

7) Actualment

- **Àcid úric:** Utilitzat en estudis recents en pacients amb ictus isquèmic. Ha donat bons resultats, semblants al tPA però amb una disminució de la incidència de complicacions i més baixa toxicitat.

Característiques comparatives tPA-Àcid Úric:

DIFERÈNCIES	tPA	ÀCID ÚRIC
Què és?	Serin Proteasa	Antioxidant endogen
Efectes	Trombolític	Neuroprotector
Funció	Eliminació dels dipòsits de fibrina intravasculars	Restringeix l'increment de l'estrès oxidatiu de biomarcadors
Síntesi	Principalment en cèl·lules epitelials	Derivat del metabolisme de les purines
Toxicitat	No	Menys tòxic que tPA
Principis d'empitjorament després de l'ictus	Es produeix en alguns casos	S'ha vist disminució de la incidència
Eficàcia	Finestra terapèutica estreta (3-5h). Passat aquest temps, el fàrmac NO beneficia	Disminució de discapacitats residuals posteriors, i millora nivell independència pacients

Fig 4 – Taula comparativa de l'únic fàrmac útil (tPA) amb els resultats d'un nou fàrmac en estudi i amb bons resultats (àcid úric).

8) Visió futura

- **Tat-NR2B9** → És un inhibidor de la Proteïna Postsinàptica de Densitat 95 (PSD-95). El fàrmac interromp les vies de senyalització neurotòxiques de PSD-95 administrant-se després de l'ictus en models de rosegadors i primats no humans. Es veu reducció del volum de l'infart i una millora dels déficits neurològics.
- **Inhibidors de la histona deacetilasa (HDAC)** → Capaços de millorar la funció neurològica, són:
- **Teràpia cel·lular.**

9) Conclusions

- Actualment només disposem d'un únic fàrmac útil pel tractament de l'ictus isquèmic: el Tissue Plasminogen Activator (tPA). Aquest té una eficiència limitada ja que té una finestra terapèutica massa estreta (fins a 3-4,5h després de l'ictus). És l'únic fàrmac eficaç i segur.
- Hi ha una gran investigació en aquest camp però molts fàrmacs assajats no poden tirar endavant a causa de resultats insuficients o efectes secundaris.
- Recentment s'ha publicat un estudi d'assajos amb àcid úric que ha tingut bons resultats. Té efectes similars al tPA però la seva toxicitat és inferior i intervé en la millora de la recuperació dels pacients. És un tractament prometedor. Cal dir que per aquest estudi es disposava d'un pressupost massa baix que no permetia una mostra de pacients prou gran per assegurar els bons resultats. Cal continuar estudiant els seus efectes.
- S'estan fent nous estudis amb gran projecció de futur, com és la teràpia cel·lular. És massa recent per parlar de resultats però els estudis són optimistes.

10) BIBLIOGRAFIA

Fig 1: Cardinalli, P. Neurociència Aplicada: Sus Fundamentos. 1ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2007.

Fig 2: <http://www.pyroenergy.com/articles13/ischemic-stroke-detection.htm> [14/05/2014]

Fig 3: Adaptació de "Montaner, J. Tratamiento del Ictus Isquémico. 1ª ed. Barcelona: Editorial ICG Marge S.L., 2009."

Fig 4: Montaner, J. Tratamiento del Ictus Isquémico. 1ª ed. Barcelona: Editorial ICG Marge S.L., 2009.

- Chamorro, A. et al. Safety and Efficacy of Uric Acid in patients with Acute Stroke (URICO-ICTUS): A randomised, double-blind phase 2b/3 trial. Lancet Neurology. 2014; 13:453-460.